

Тромболитическая терапия

С.Г. Леонтьев

Факультетская хирургическая клиника
им. С.И. Спасокукоцкого РНИМУ им. Н.И.Пирогова,
ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

Эпидемиология заболеваний венозной системы

В России в 2001 году было зарегистрировано:

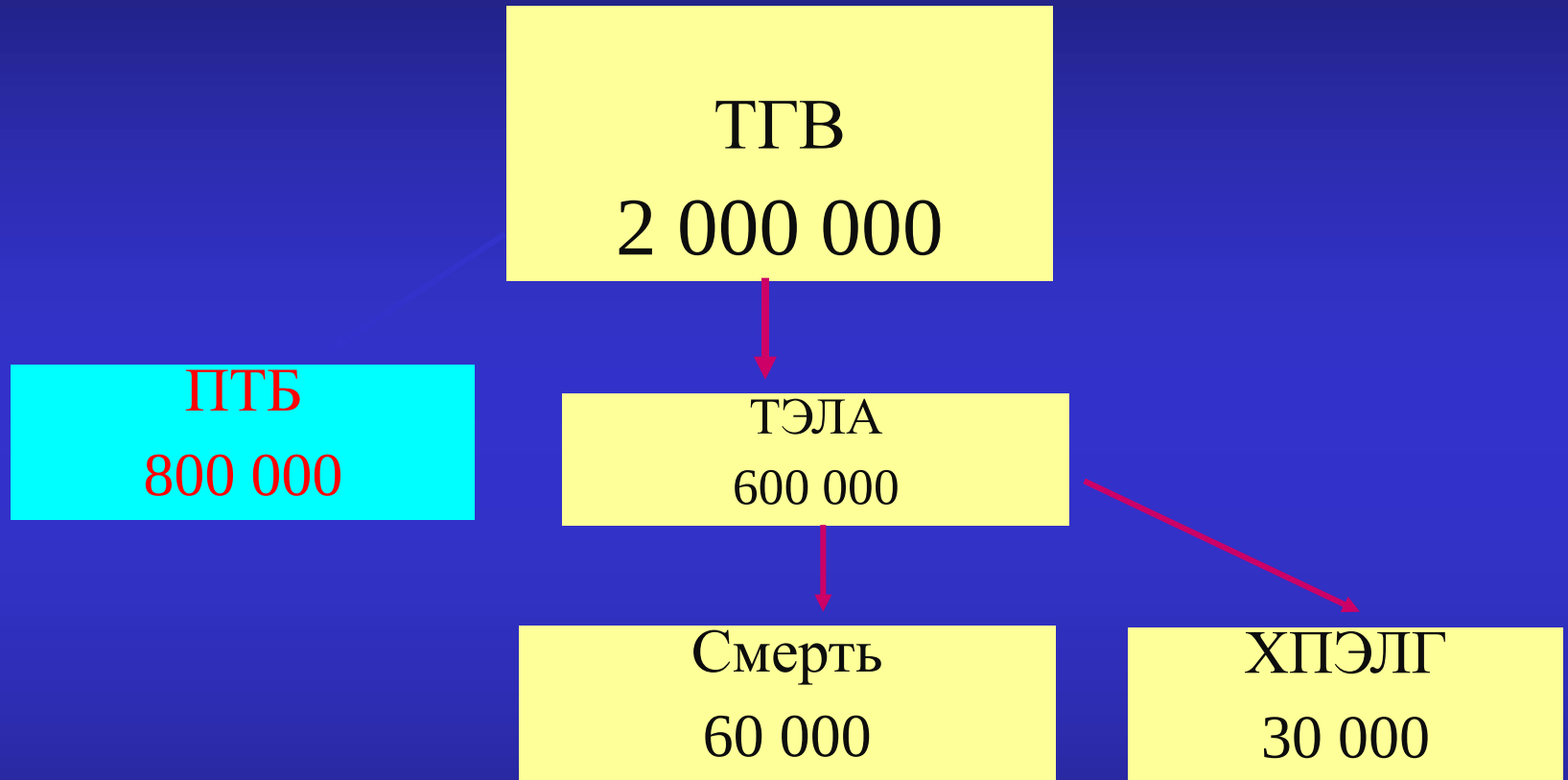
Источник: «Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 году» Москва, 2002 г

- | | |
|--------------------|-----------------|
| • Вирусный гепатит | 196 000 случаев |
| • Туберкулез | 127 000 случаев |
| • Носителей ВИЧ | 71 000 случаев |

*По оценке экспертов Ассоциации флебологов России заболеваемость
ТГВ и ТЭЛА в 2000 г. составила:*

- | | |
|--------------------------------|-----------------|
| • Тромбоз глубоких вен | 240 000 случаев |
| • ТЭЛА (в том числе фатальная) | 100 000 случаев |

Венозные тромбозэмболические осложнения в США



Расчетная стоимость лечения – 1,5 млрд.\$/год

Отдаленные последствия ТГВ и ТЭЛА

- Посттромботический синдром
 - общая частота ПТБ после симптомного тромбоза - **20 – 50%**
 - тяжелая ХВН - **5 – 10%**
- Хроническая легочная гипертензия
 - через 2 года - **3,8%**

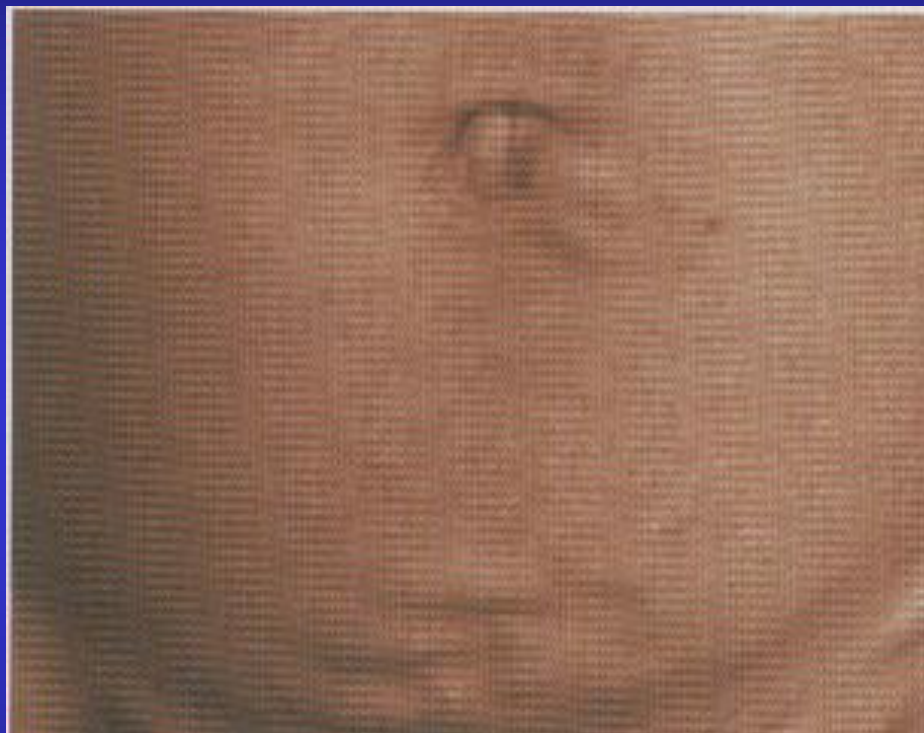
Kahn S, Ginsberg J. Arch Intern Med. 2004; 164:17-26

Pengo V. et al. N Engl J Med. 2004; 350:2257-64

ПТБ Рентгеноконтрастная флебография



Патогномоничные симптомы ПТБ



Патогномоничные симптомы ПТБ



Пациент любой клиники подвержен риску возникновения венозного тромбоза и ТЭЛА



Проблемы лечения ВТЭО

- Неадекватная оценка клинической ситуации (недостоверная диагностика)
- Нарушения принципов антикоагулянтной и тромболитической терапии, двигательного режима, регламента эластической компрессии
- Отсутствие медикаментозной профилактики или нарушение ее принципов

Диагностика тромбоэмболии лёгочных артерий

Массивная ТЭЛА:

выраженные гемодинамические расстройства, дыхательная недостаточность.

Субмассивная ТЭЛА:

без выраженных гемодинамических расстройств.

«мелкая» ТЭЛА:

обычно бессимптомная, может вызывать инфарктную пневмонию.

Тромболитическая терапия ТЭЛА

Задачи диагностики

- Подтвердить наличие ТЭЛА
- Определить локализацию
и объем поражения
- Оценить выраженность гемодинамических
расстройств
- Установить источник эмболизации

ТЭ легочных артерий

Клиническая диагностика

Симптомы:

- Инфаркта легкого
- Одышка
- Тахикардия
- Цианоз или бледность
- Шейные вены
- Признаки ТГВ
- Рецидивное течение
- Триггер
- ЭКГ, R-графия

Возможные ошибки:

- Пневмония
- Гидроторакс
- Тампонада сердца
- Инфаркт миокарда
- Разрыв аневризмы
- Кардиомиопатия
- НК
- Септический шок
- Геморрагический шок

Частота различных клинических симптомов у больных с тромбоэмболией легочного ствола и главных легочных артерий

Боли в грудной клетке:

- в области сердца	18%
- за грудиной	27%
- «плевральные»	51%

Чувство удушья	54%
----------------	-----

Начальный коллапс (обморочное состояние)	43%
--	-----

Кровохарканье	30%
---------------	-----

Цианоз лица и верхней половины туловища	27%
---	-----

Бледность кожных покровов	57%
---------------------------	-----

Набухание и пульсация шейных вен	29%
----------------------------------	-----

Акцент II тона на легочной артерии	39%
------------------------------------	-----

Тахипное более 20 в минуту	90%
----------------------------	-----

Тахикардия более 90 в минуту	76%
------------------------------	-----

Тахипное более 30 в минуту	38%
----------------------------	-----

Тахикардия более 110 в минуту	43%
-------------------------------	-----

Признаки венозного тромбоза:

- в момент массивной легочной эмболии	53%
- в момент осмотра	67%

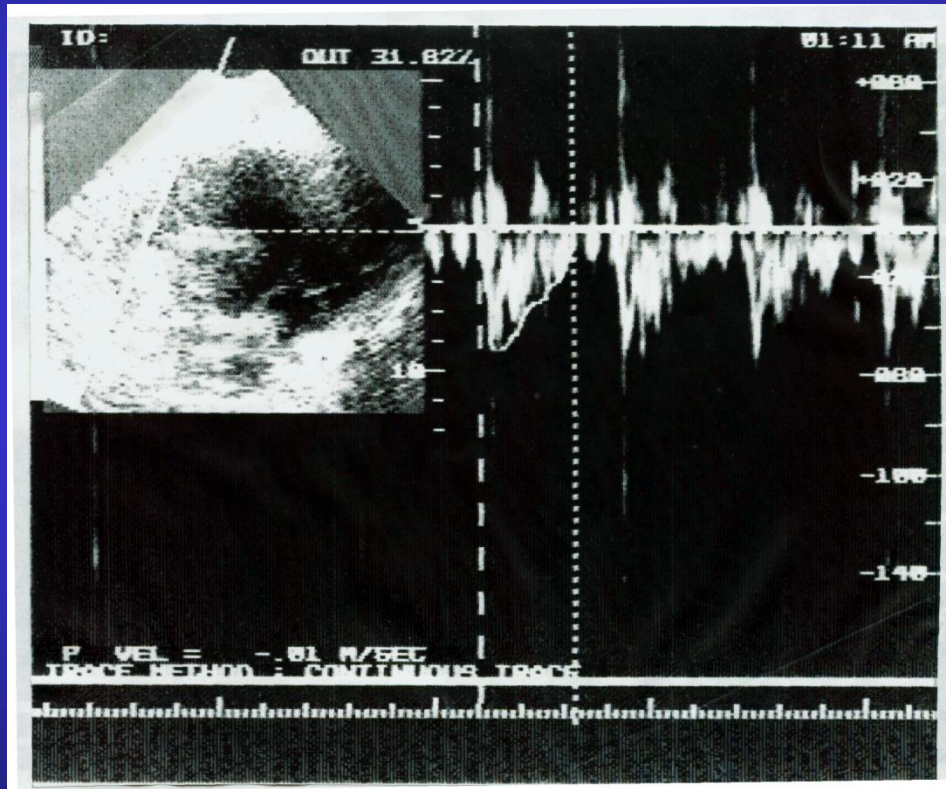
Индекс Wells		Модифицированный индекс Geneva	
		Возраст >65	1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3
Кровохарканье	1	Кровохарканье	2
Рак (активный или ≤6 мес назад)	1	Рак (активный или ≤1 год назад)	2
В постели ≥3 дней подряд или операция ≤4 недель назад	1,5	Операция под общим наркозом или перелом н/к ≤1 месяца назад	2
		Боль в ноге с одной стороны	3
Отек + болезненная пальпация по ходу глубоких вен	3	Отек + болезненная пальпация по ходу глубоких вен	4
		ЧСС 75-94	3
ЧСС >100	1,5	ЧСС ≥95	5
Другой диагноз менее вероятен	3		
• низкая	0-1	• низкая	0-3
• средняя	2-6	• средняя	4-10
• высокая	>6	• высокая	≥11
• ТЭЛА маловероятна	0-4		
• ТЭЛА вероятна	>4		

Тромболитическая терапия ТЭЛА

Что поможет установить диагноз и
определить показания к ТЛТ ?

- ЭХОКГ
- Перфузионная сцинтиграфия легких
- Ангиопульмонография
- КТ

ТЭЛА Оценка гемодинамических параметров

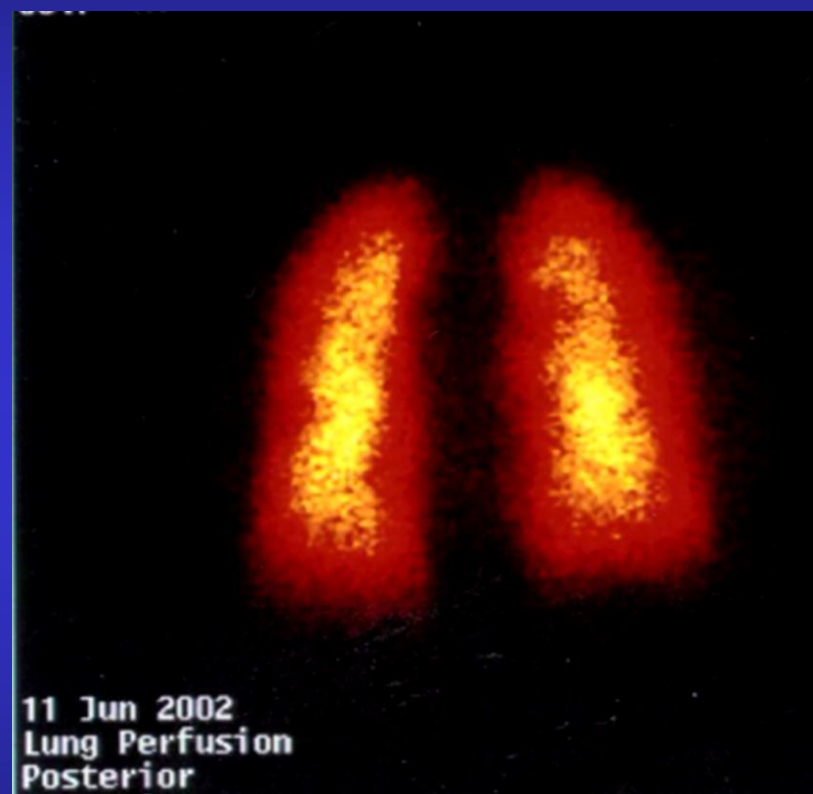
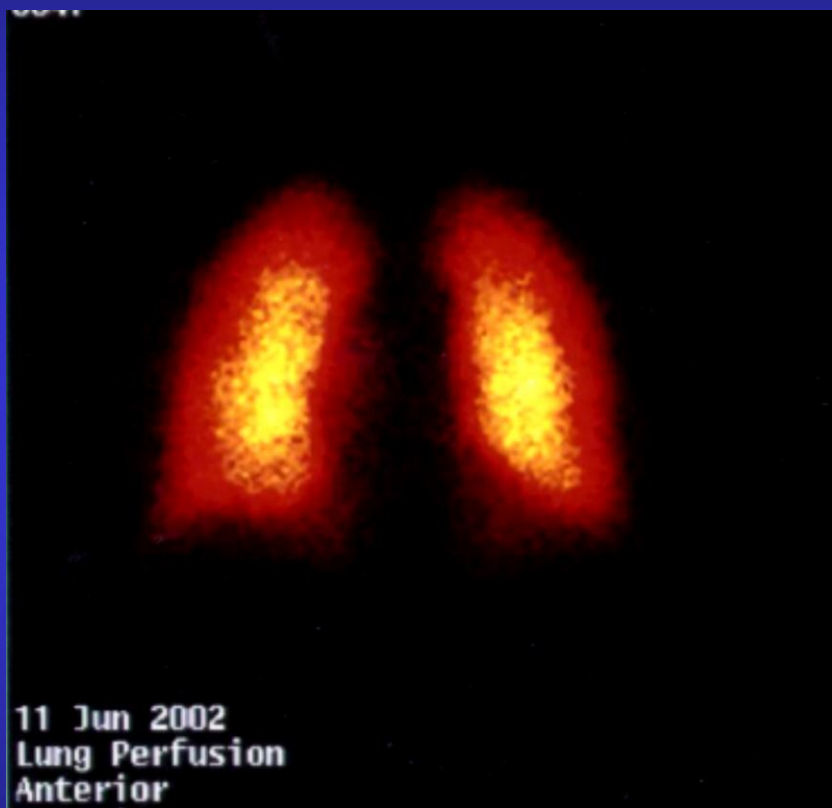


ЭХО кардиография

- Размеры правых полостей сердца
- Уровень гипертензии
- Наличие открытого овального окна

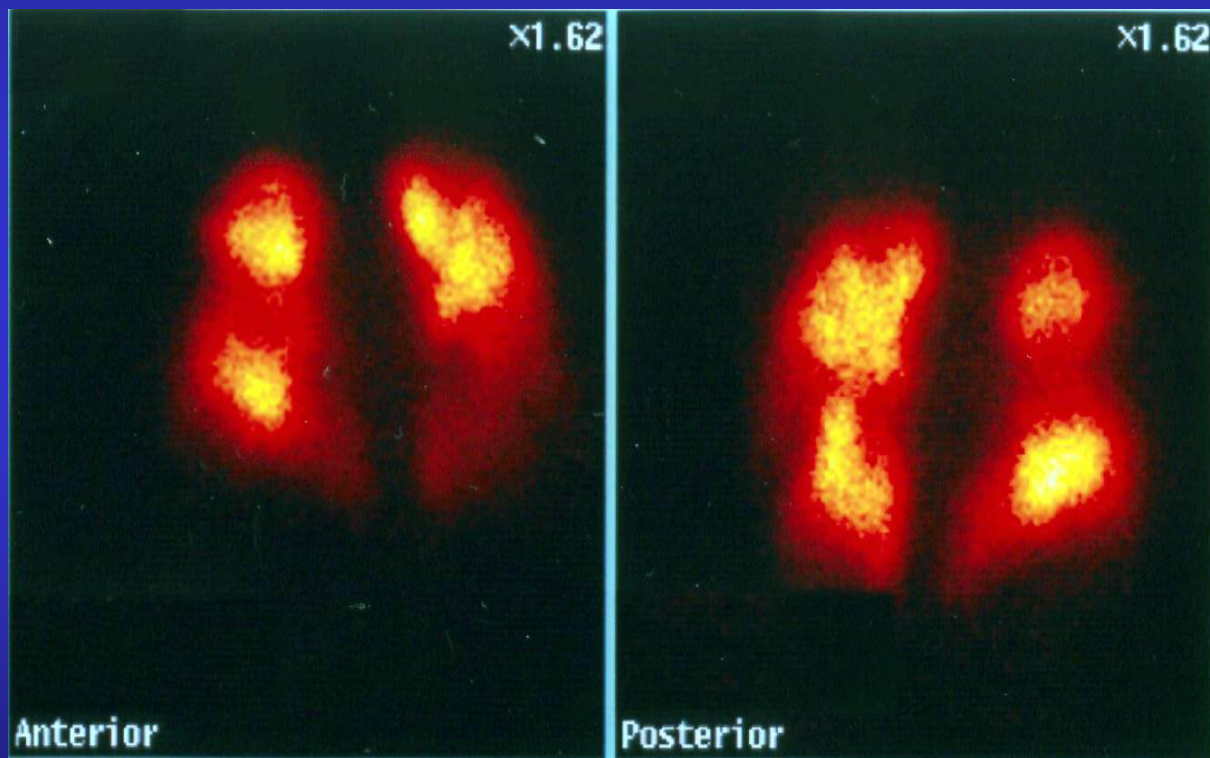
Диагностика тромбозмболии лёгочных артерий

Перфузионная сцинтиграфия легких



➤ Отсутствие нарушений лёгочной перфузии
исключает ТЭЛА.

ТЭЛА Определение объема поражения



Перфузионная
сцинтиграфия
легких

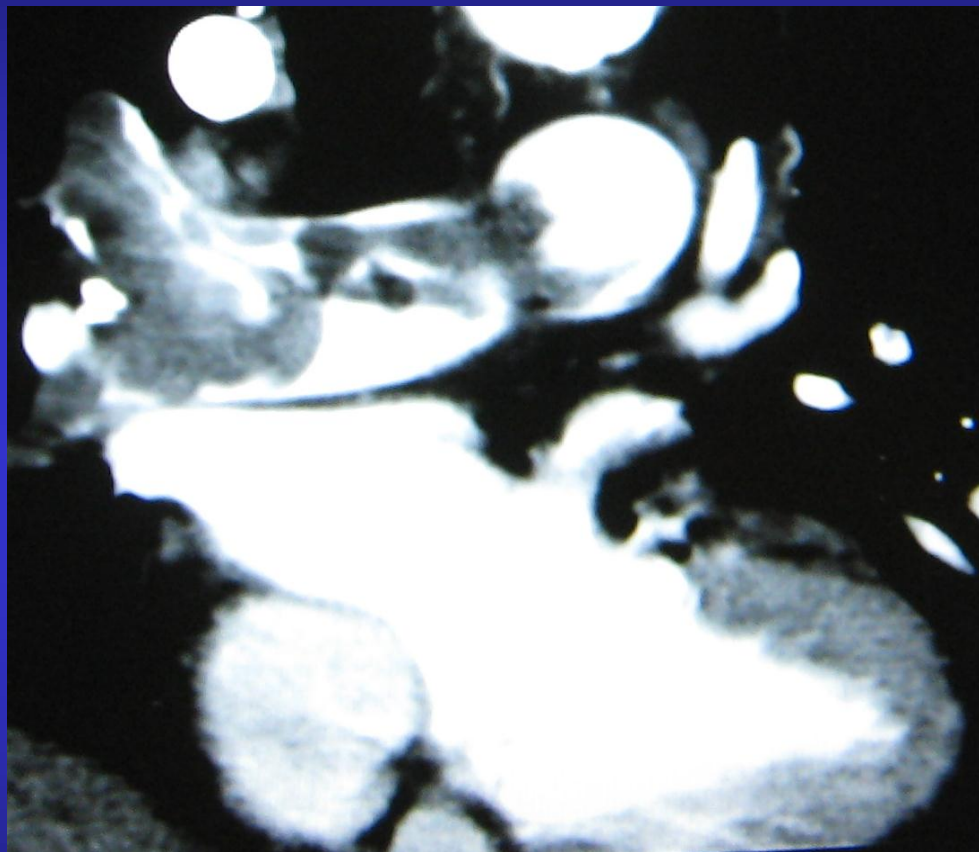
ТЭЛА Определение объема поражения



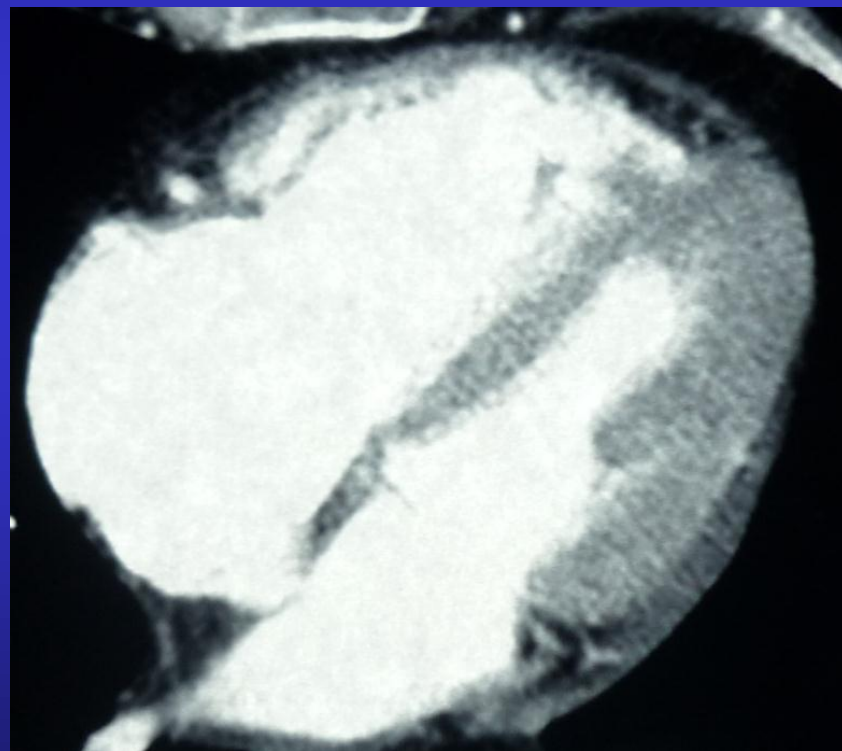
Зондирование
правых отделов
сердца и
ангиопуль-
монография

ТЭЛА Определение объема поражения

Выраженная дилатация
ПЖ

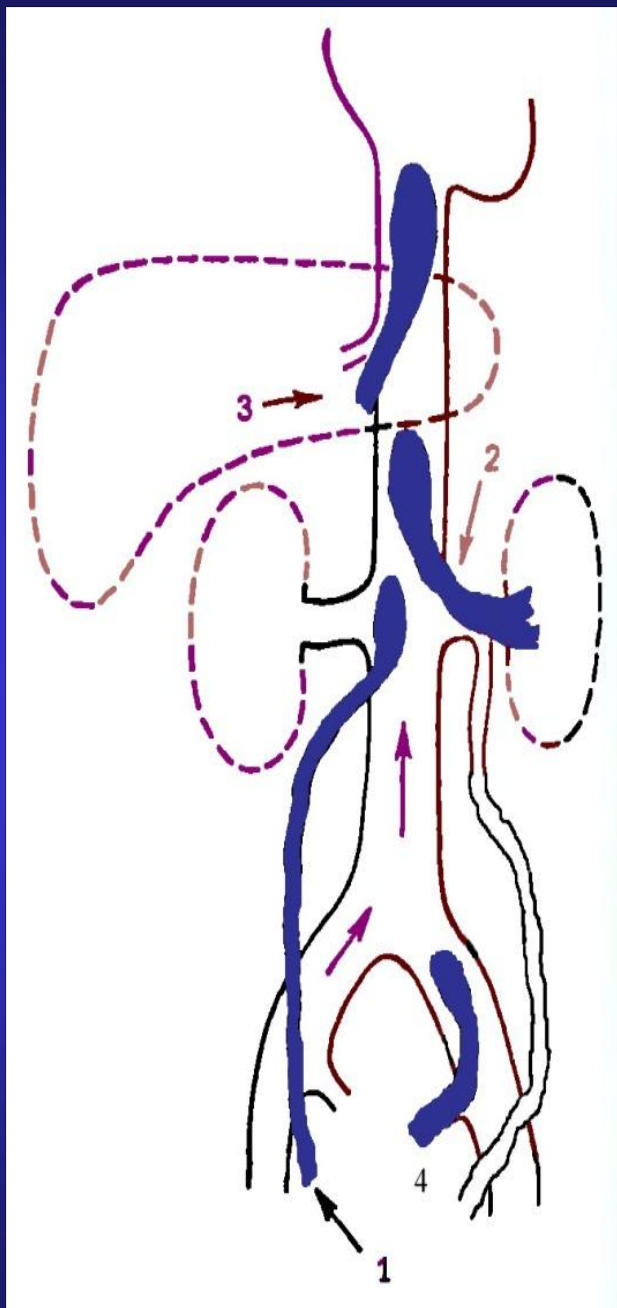


КТ



Тромбоз глубоких вен и ТЭЛА

Флотирующие тромбы НПВ, не дающие симптоматики венозного тромбоза и манифестирующие ТЭЛА:



1. Гонадная вена.
2. Почечная вена.
3. Печёночная вена.
4. Внутренняя подвздошная вена.

ТЭЛА: диагностический алгоритм

Рекомендации Европейского кардиологического общества

Подозрение на ТЭЛА + нет гипотонии и шока

Клиническая оценка вероятности ТЭЛА

Низкая/средняя или ТЭЛА маловероятна

Высокая

D-димер (лучше высокочувствительный)

негативный

позитивный

не лечить

Спиральная КТ → ТЭЛА

нет ТЭЛА

лечить

многодетекторная однодетекторная

не лечить

проксимальная компрессионная
ультрасонография → негативна → не лечить

Многодетекторная
спиральная КТ → ТЭЛА

нет ТЭЛА

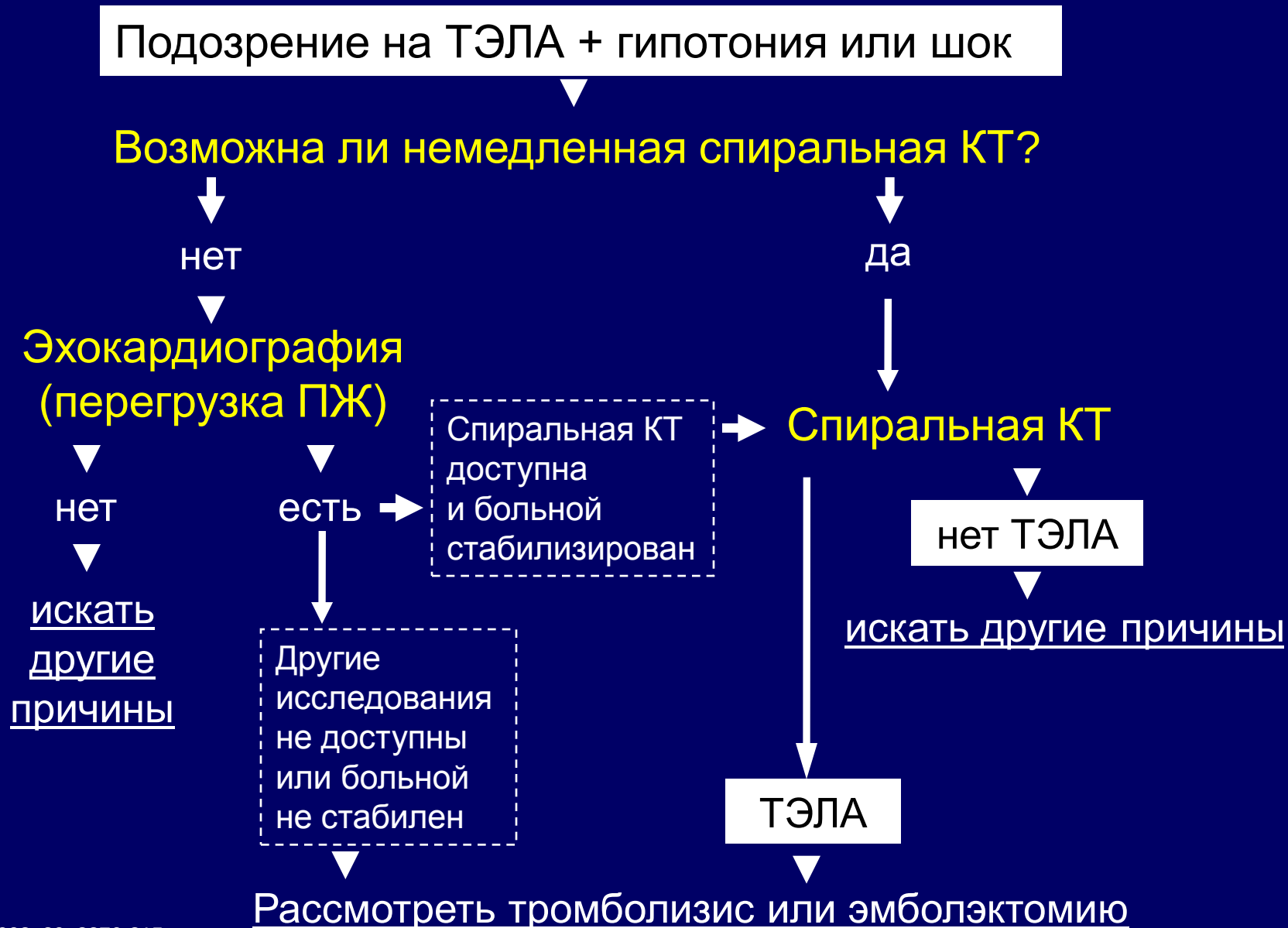
лечить

не лечить

или другие исследования

ТЭЛА: диагностический алгоритм

Рекомендации Европейского кардиологического общества



Тромболитическая терапия ТЭЛА



ТЭЛА Показания к тромболитической терапии

- Поражение крупных легочных артерий
- Выраженные гемодинамические расстройства
- Длительность заболевания не более 14 суток
- Отсутствие противопоказаний

Использование тромболитических средств с позиций доказательной медицины.

Низкий уровень доказательности в
необходимости их использования при
ТЭЛА (2 С).

ОДНАКО!

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия



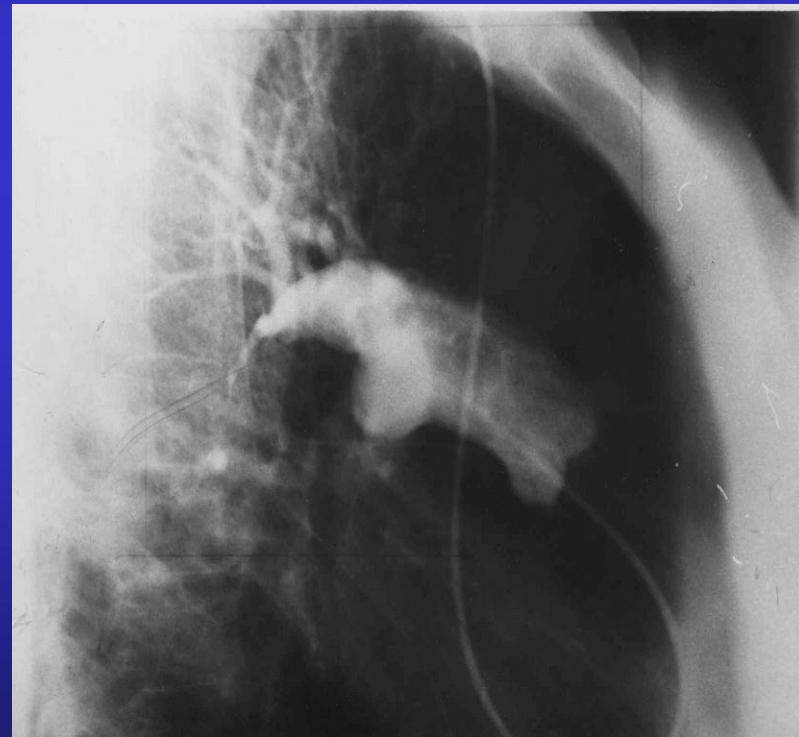
Ангиопульмонограммы

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия

Ангиопульмонограммы проекции



Прямая



Боковая

Центр экстренной флебологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова

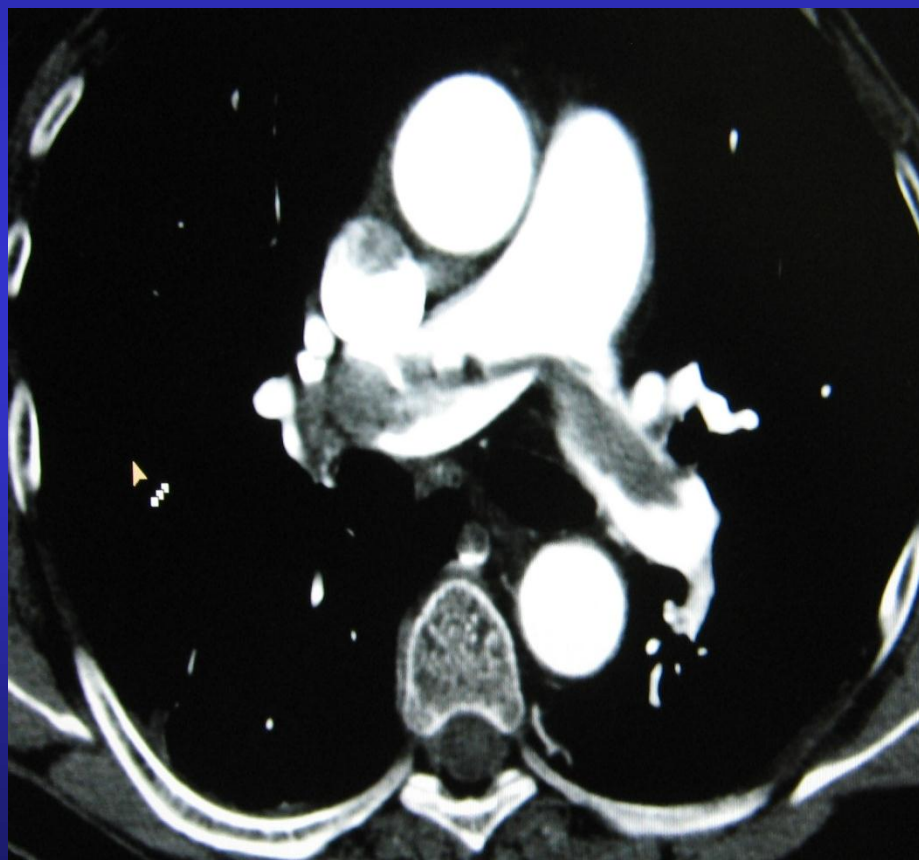
С 1978 года более **1800** больным с
массивной ТЭЛА проведена
тромболитическая терапия

Алгоритмы тромболитической терапии, рекомендованные Европейским Кардиологическим Обществом (ЕКО) 2008

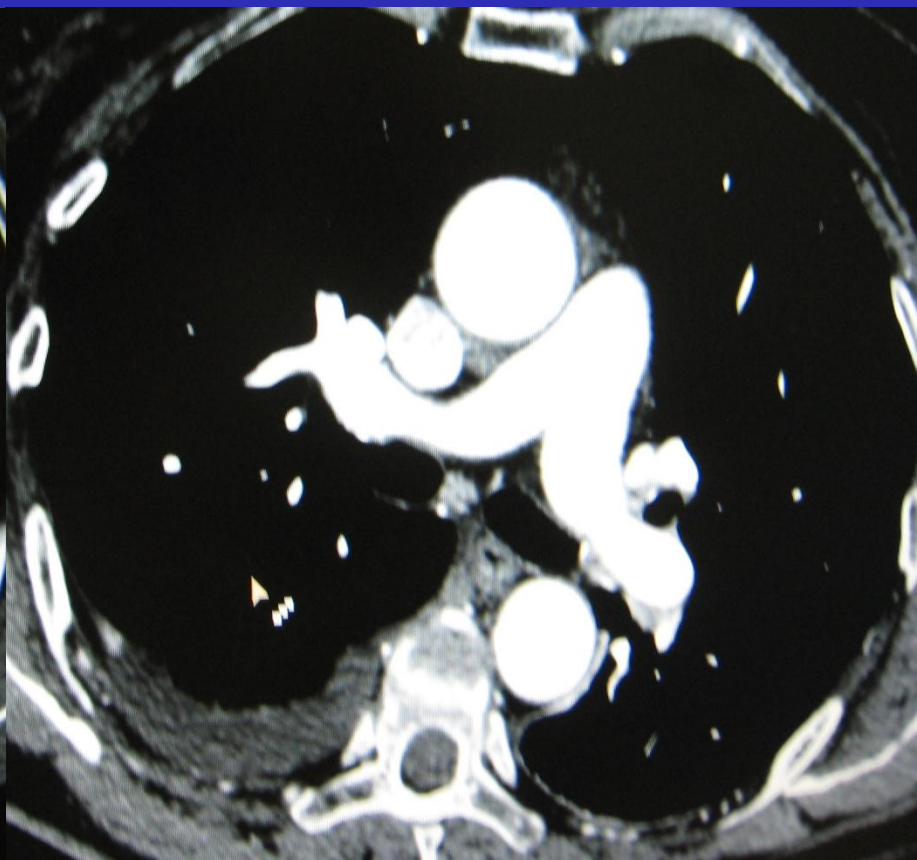
Тромболитик	Режимы
Стрептокиназа	300 000 ЕД за 30 мин., далее—100 000/час 12-72 часа
Урокиназа	4400 ЕД/кг за 10 мин., далее—4 400 ЕД/кг/час 12-24 часа Ускоренный режим: 3 000 000 ЕД за 2 часа
ТАП	100 мг за 2 часа 0,6 мг/кг за 15 мин. (макс. доза—50 мг) По окончании тромболизиса необходимо назначение антикоагулянтов.
NB !	

ТЭЛА Результат тромболитической терапии Урокиназой

До лечения



После лечения



ТЭЛА Результат тромболитической терапии Урокиназой

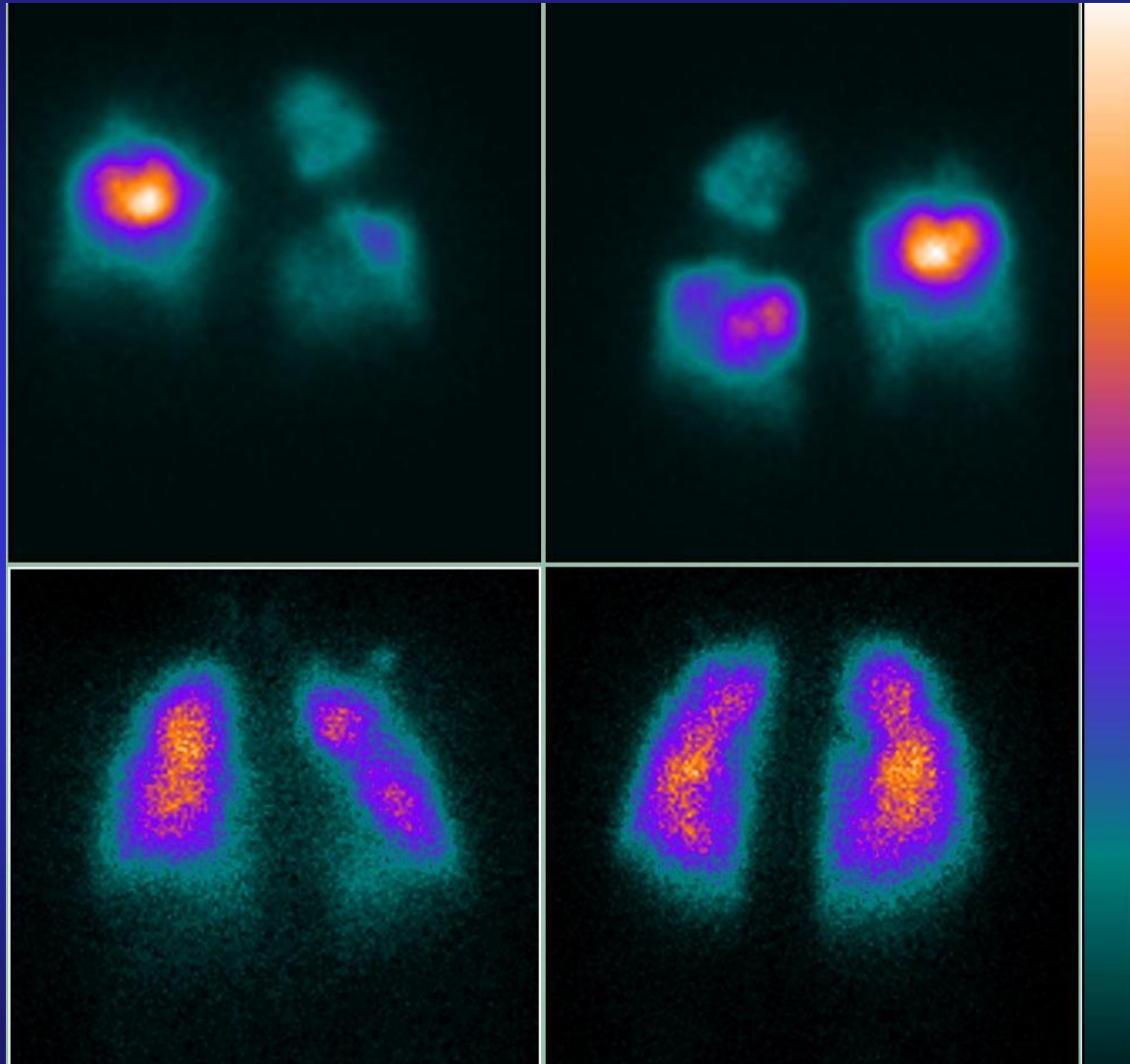


До лечения



После окончания

ТЭЛА Результат тромболитической терапии Стрептокиназой

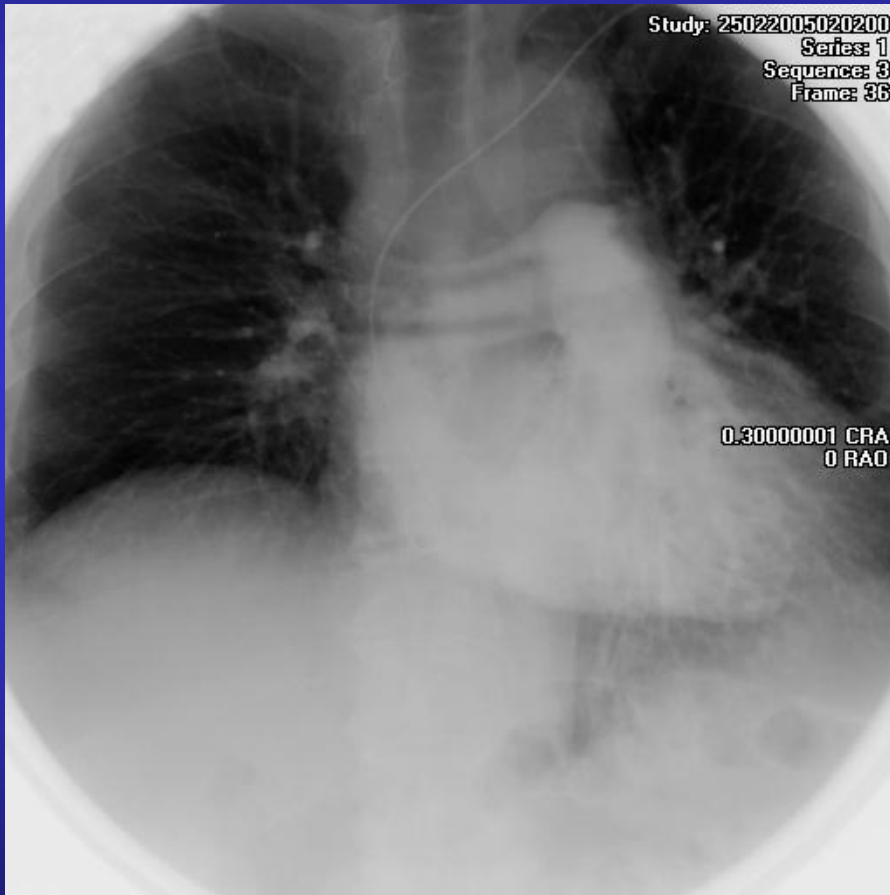


Сцинтиграммы
легких

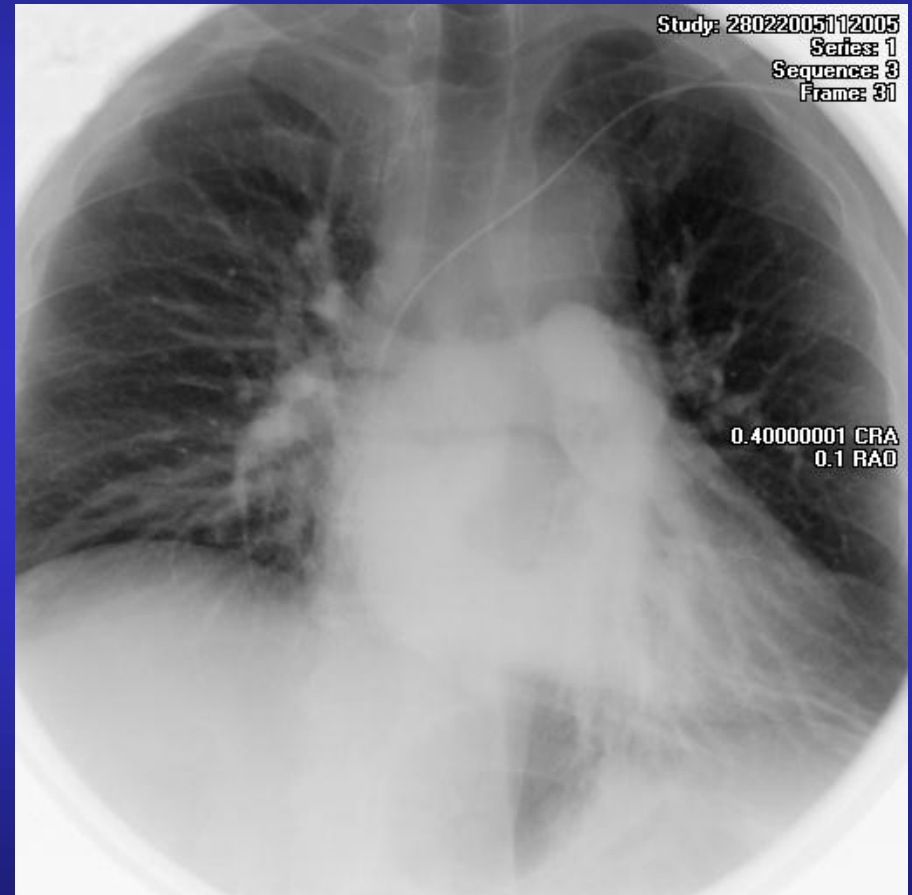
До лечения

После окончания

ТЭЛА Результат тромболитической терапии Стрептокиназой



До лечения



После окончания

Преимущества урокиназы

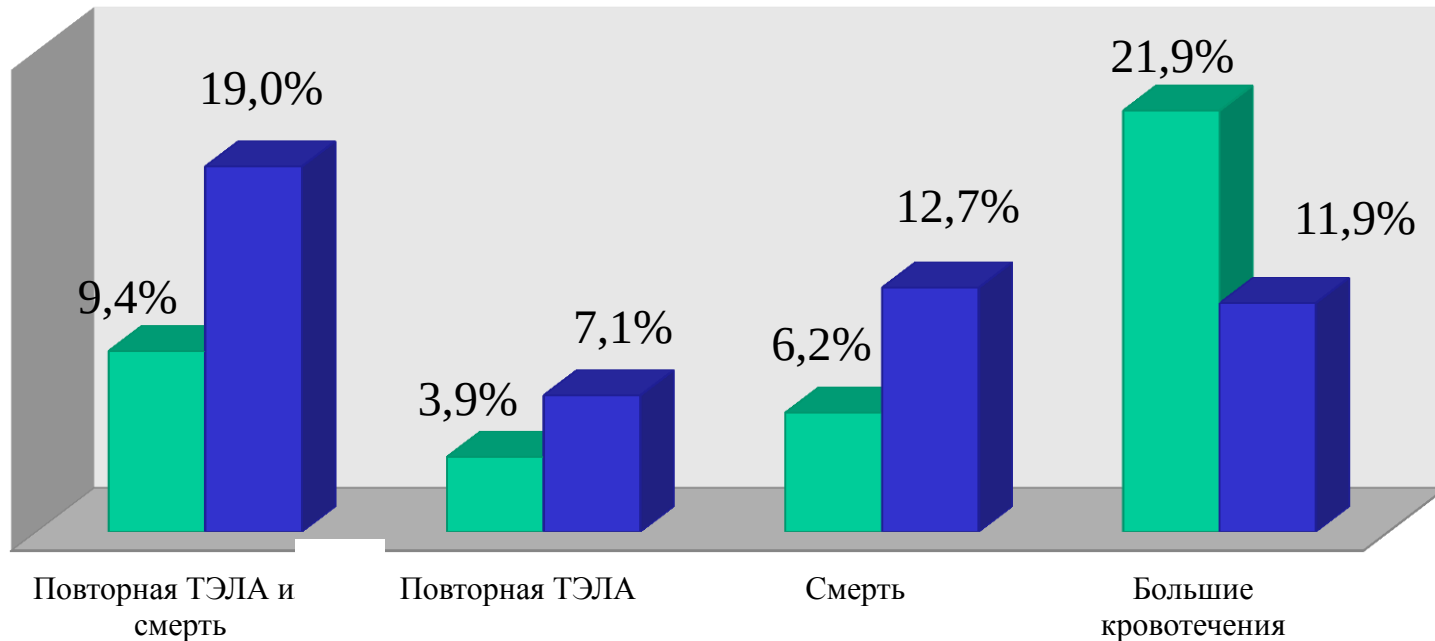
- Урокиназа клинически доказала высокую терапевтическую эффективность! Хорошо изучена и одобрена для применения в странах Западной Европы.
- Единственный тромболитик, инфузию которого можно проводить длительное время при массивных тромбозах
- В отличие от стрептокиназы, урокиназа не вызывает иммунных и аллергических реакций, отсутствуют ограничения по повторному назначению
- Поддержание уровня фибриногена плазмы и уровня плазмина сравнимо с тканевым активатором плазминогена.
- Низкий риск геморрагических осложнений

Thrombolysis Compared With Heparin for the Initial Treatment of Pulmonary Embolism

A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials

Исследования, включавшие пациентов с массивной ТЭЛА

■ Тромболизис ■ Гепарин



Клинические результаты применения Урокиназы при массивной ТЭЛА сопровождающейся шоком и нестабильной гемодинамикой (мета анализ).

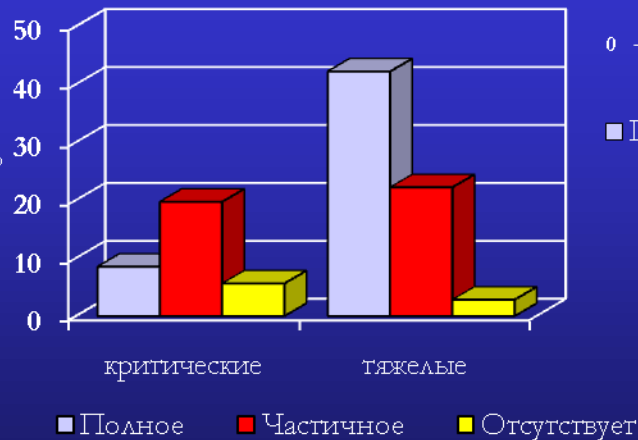
Средний показатель	Среднее значение (%)	Количество пациентов, включенных в анализ	Лучший результат	Худший результат
Уменьшение индекса Миллера (%)	31%	352	80%	19,6%
Снижение РАР (%)	29,2%	233	65%	23,6%
Уменьшение легочного сосудистого сопротивления	49,2%	134	53%	29,5%
Количество успешно пролеченных пациентов	68%	452	100%	50%

Восстановление легочного кровотока в зависимости от тяжести расстройств легочной гемодинамики

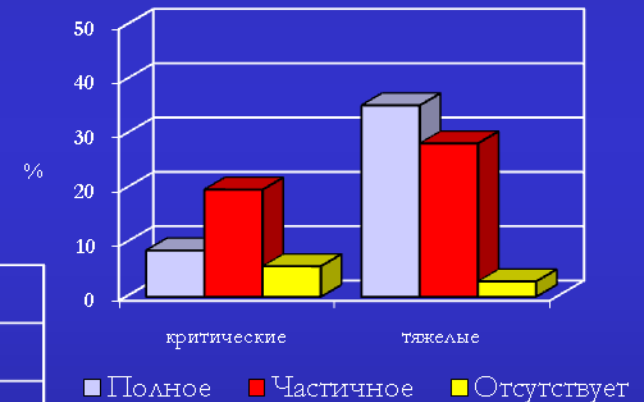
Тканевой активатор



Урокиназа



Стрептокиназа

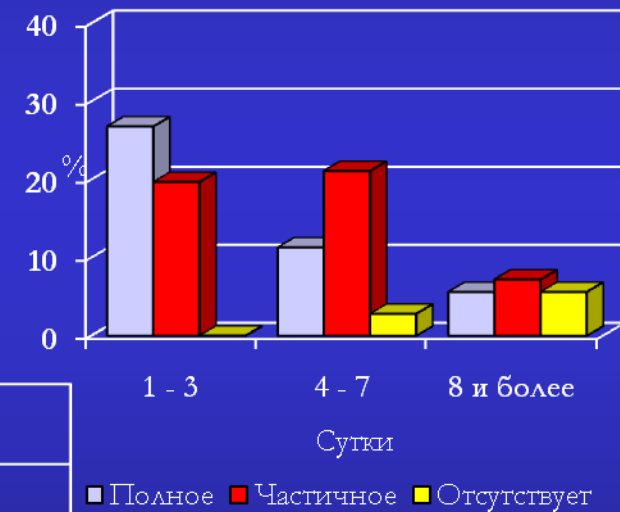


Восстановление легочного кровотока в зависимости от длительности заболевания

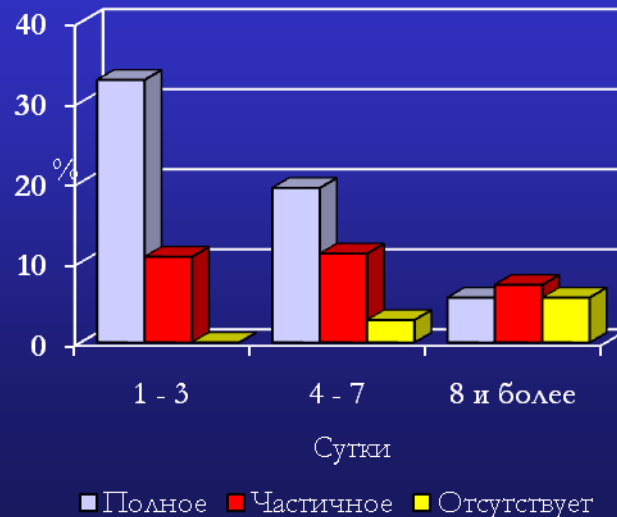
Тканевой активатор



Стрептокиназа



Урокиназа



Сравнительная оценка эффективности и безопасности тромболитических средств при массивной ТЭЛА.

ПРЕПАРАТ	Аллергия	Гипотензия	Кровотечения	Повторное введение	Эффективность
СТРЕПТОКИНАЗА	+++	++	+++	---	++
УРОКИНАЗА	---	---	+	+	+++
ТКАНЕВОЙ АКТИВАТОР	---	+	++ (ВЧК!)	+	+

ТЛТ Нестандартные ситуации

- Крайняя тяжесть состояния больного
- ТЭЛА на фоне беременности
- Ближайший послеоперационный период
- Рецидив массивной эмболии

ТЛТ Нестандартные ситуации

- Крайняя тяжесть состояния больных
- Возможно введение стрептокиназы до 1,5 мл ЕД в течение 1- 1,5 часов
- урокиназы 3 млн МЕ в течение 2 часов
- ТАП 0,6 мг/кг в течение 15 мин. (макс. доза—50 мг)

Единственным противопоказанием в таких случаях является продолжающееся кровотечение

ТЛТ

Нестандартные ситуации

- ТЭЛА на фоне беременности
- Проводить ТЛТ необходимо в сочетании с препаратами снижающими тонус матки
- При сроке беременности до 17-18 недель ее необходимо прервать после ТЛТ

ТЛТ Нестандартные ситуации

- Ближайший послеоперационный период
- Назначить антикоагулянты в терапевтических дозах
- Через 10-12 дней после операции провести ТЛТ
- Назначить Урокиназу в дозе 2 тыс. ЕД в час в течение 2 - 4 суток в сочетании с гепарином

ТЛТ Нестандартные ситуации

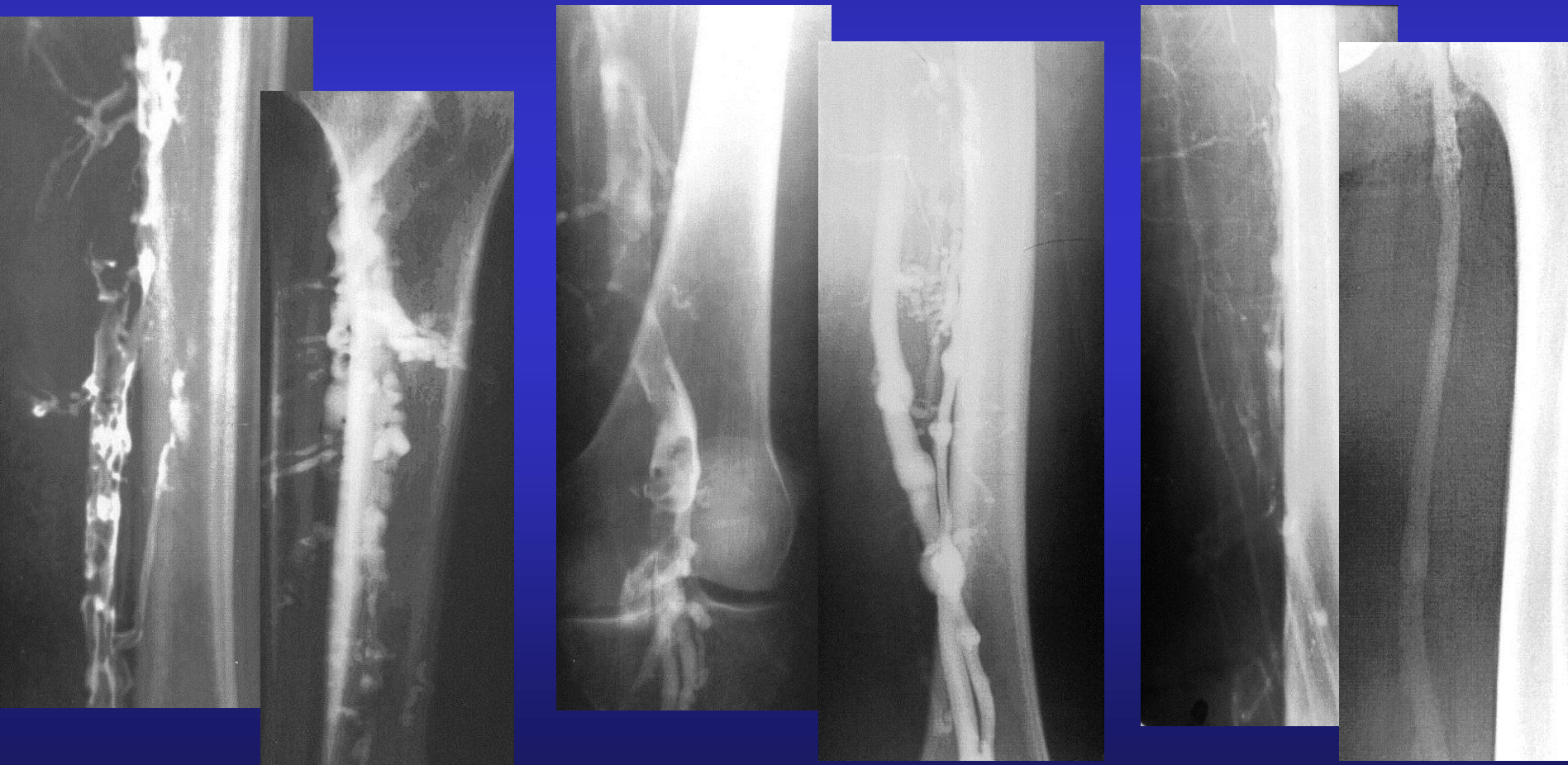
- Рецидив массивной эмболии
- В случае использования препаратов Стрептокиназы повторную ТЛТ проводить Урокиназой
- Повторная эмболизация на фоне ХПЭЛГ не исключает ТЛТ

Результаты ТЛТ

- Полное восстановление перфузии легких – 28,7%
 - Частичное – 64,8%
 - Отсутствие эффекта – 6,5%
-
- Желудочечные кровотечения – 17,7%
(массивные – 3%)
 - Летальность – 7,9%

Тромболитическая терапия тромбоза глубоких вен

Тромболитическая терапия тромбоза глубоких вен



Тромболитическая терапия ТГВ: эффективность

Восстановление проходимости:

полное	17,1%
частичное	71,5%
отсутствует	11,4%

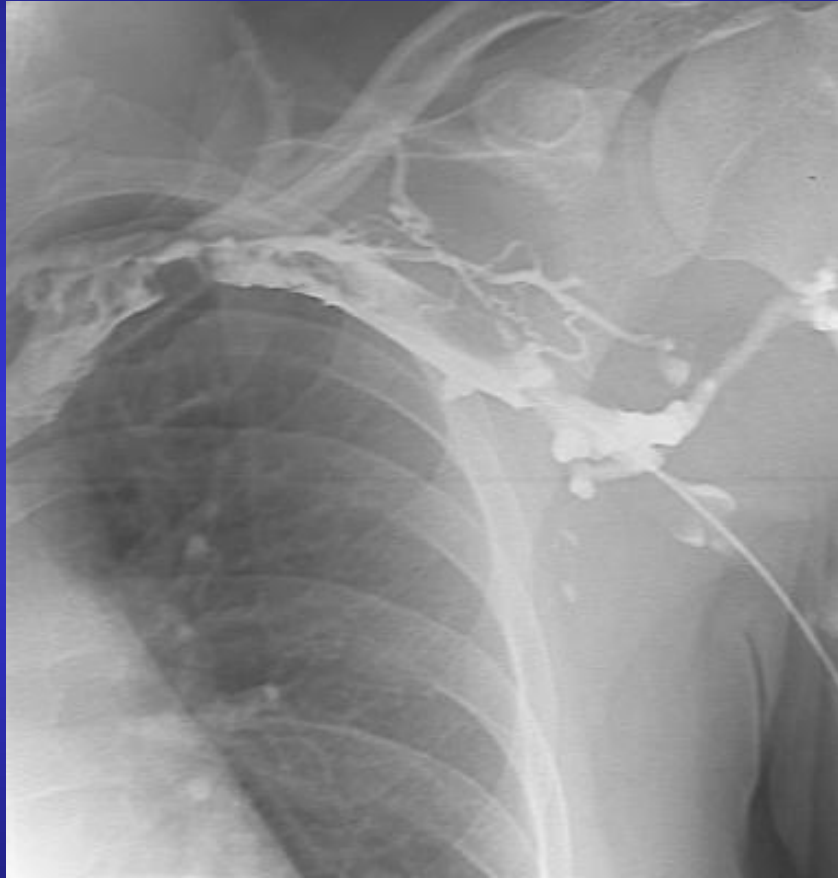
Осложнения:

кровотечения	4,3%
ТЭ ветвей ЛА	8,7%
ретромбозы	13%

Данные факультетской хирургической клиники
им. С.И.Спасокукоцкого, 2007 г.
35 случаев

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ОСТРОГО ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА
ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
(БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА-ШРЕТТЕРА)

Эффективность регионарного тромболизиса

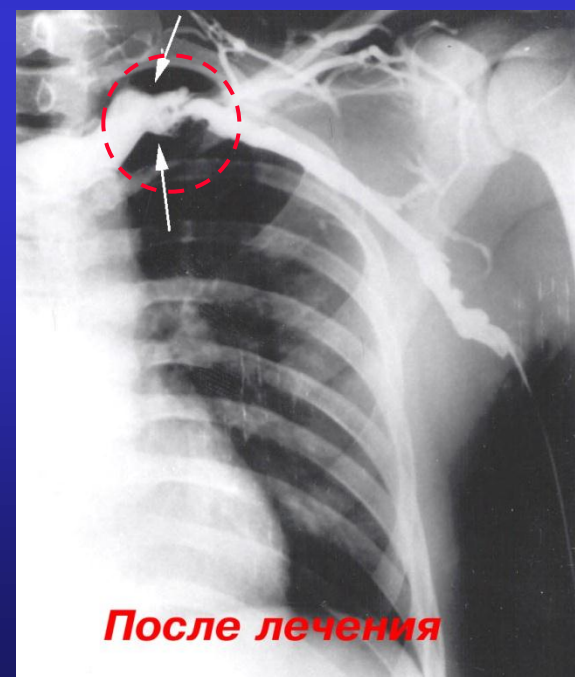
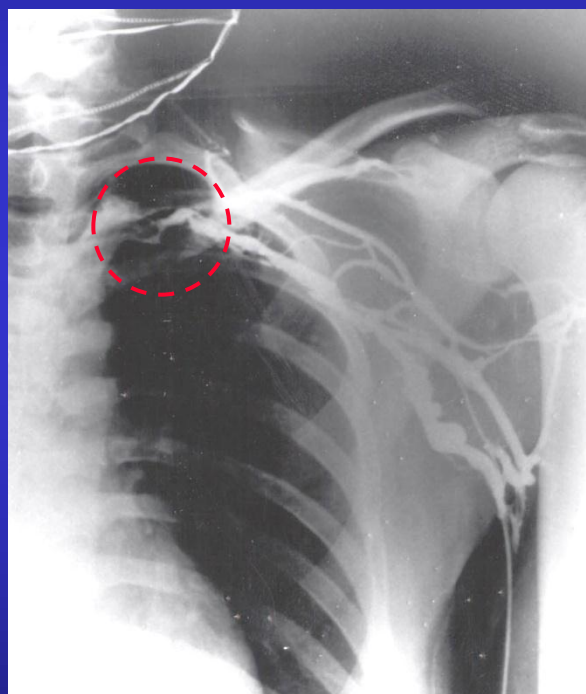
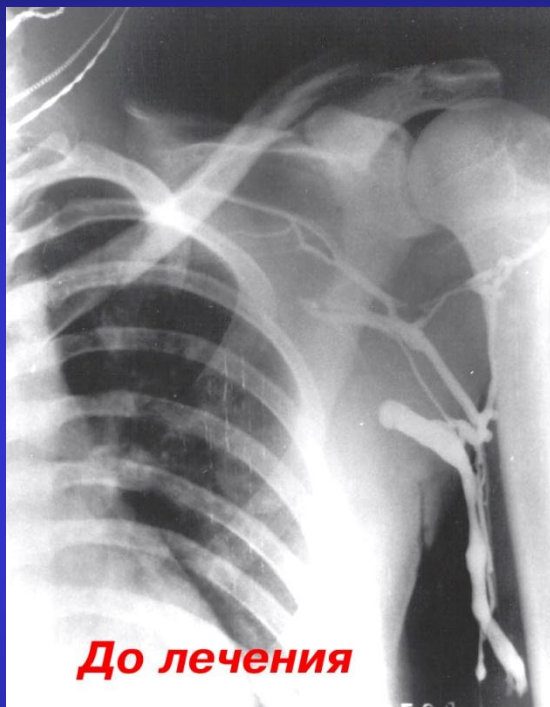


Тромбоз подключичной вены
давностью 1 сутки (до лечения)

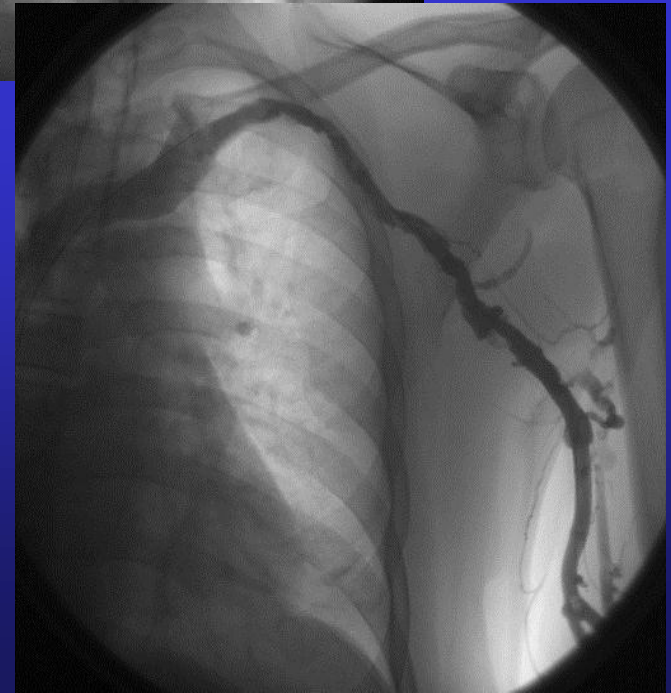
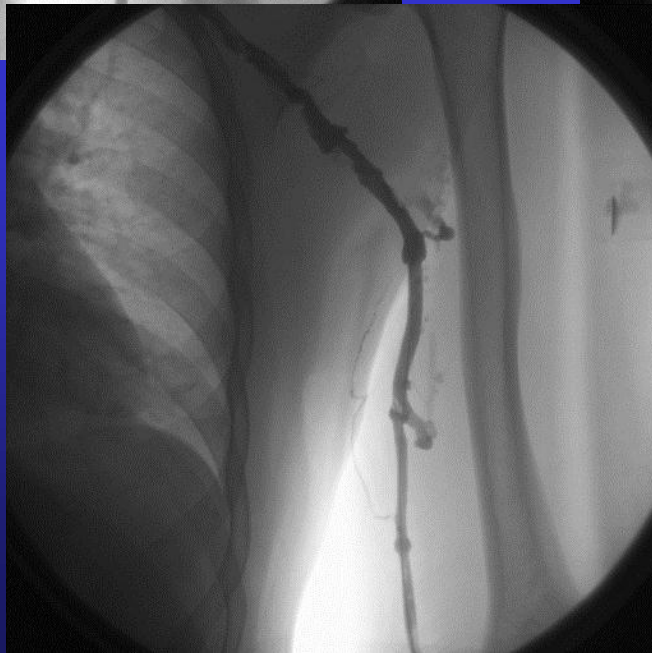
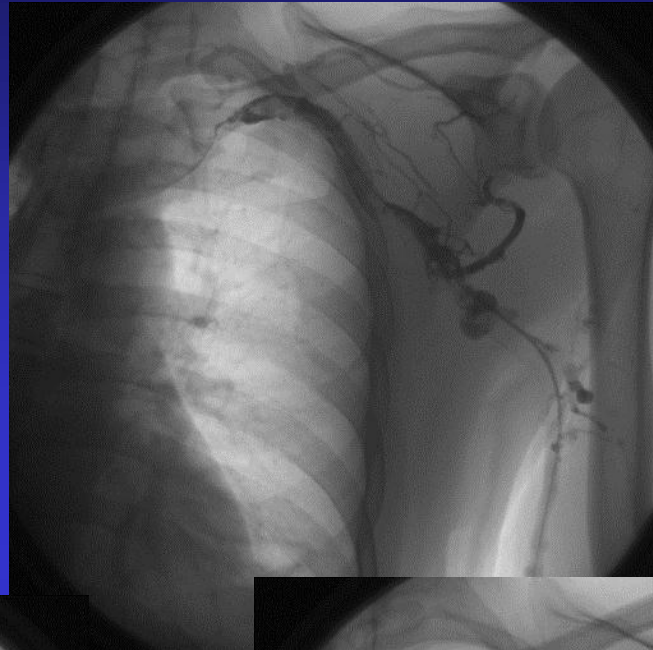
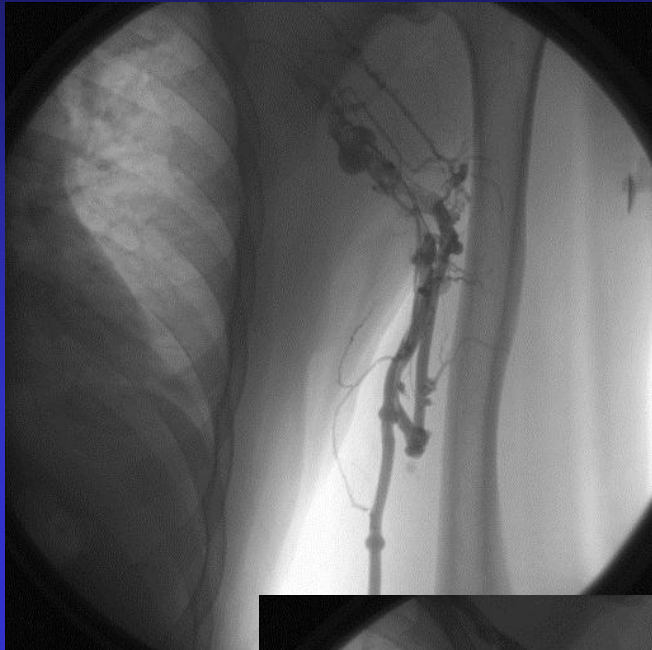
Полная проходимость
подключичной вены через 1
сутки после РТЛТ



Регионарная тромболитическая терапия с баллонной дилатацией стеноза подключичной вены



Реолитическая тромбэктомия при тромбозе подключичной вены



Результаты тромболитической терапии первичного тромбоза подключичной вены (97 пациентов)

Восстановление:

полное	58,7%
частичное	34,8%
отсутствует	6,5%

Осложнения:

кровотечения	4,4%
ретромбозы	6,5%
ТЭЛА	0%

Данные факультетской хирургической
клиники им. С.И.Спасокукоцкого, 2012 г

Эластическая компрессия с первого



Антикоагулянтная терапия

Необходима всем больным
венозным тромбозом и ТЭЛА,
если нет противопоказаний!

Регламент назначения нефракционированного гепарина

Стартовая доза - 5000 ЕД внутривенно болюсно

Дальнейшее проведение - непрерывная внутривенная
инфузия 18 ЕД x массу тела в час

либо - дробно подкожно (каждые 8 часов)
450 ЕД x массу тела в сутки

N.B. Необходимо определение АЧТВ через 4 часа при подкожном введении (доза оптимальна при удлинении его значений в 1,5 – 2 раза от нормы). Далее однократно в сутки

Низкомолекулярные гепарины

Дробно подкожно (каждые 12 часов)

Эноксапарин 100 МЕ x кг

массы тела (1 мг/кг массы тела)

Далтепарин 100 МЕ x кг массы тела

(максимально 18000 МЕ в сутки)

Надропарин 86 МЕ x кг

массы тела (0,1 мл x 10 кг массы тела)

NB. Доза должна быть уменьшена при нарушении почечной функции и малой массе тела.

Низкомолекулярные гепарины

Дробно подкожно (1 раз в 24 часа)

Эноксапарин 150 МЕ x кг

массы тела (1,5 мг/кг массы тела)

Далтепарин 200 МЕ x кг

массы тела (максимально 18000 МЕ в сутки)

Надропарин 172 МЕ x кг

массы тела (0,1 мл x 10 кг массы тела)

NB. Доза должна быть уменьшена при нарушении почечной функции и малой массе тела.

Эффективность терапии зависит от
достижения необходимых значений
АЧТВ в первые 24 часа лечения

Величина АЧТВ	Частота ретромбоза
В пределах 1,5 – 2 норм	4 – 6 %
Менее 1,5 – 2 норм	23 %

Длительность вторичной профилактики ОВТ

Причина тромбоза	Продолжительность профилактики
Травма, операция	☐ 3 месяцев (голень) ☐ 6 месяцев (проксимальный тромбоз)
Идиопатический (впервые возникший)	6 месяцев
Рецидивирующее течение болезни, имплантация кава-фильтра	Пожизненная терапия
Наследственная тромбофилия,	Неопределенно долго
Онкология	☐ 6 месяцев ☐ До момента устранения

